AMEA-nın Xəbərləri (biologiya və tibb elmləri), cild 73, №3, səh. 80-87 (2018)

Hipertoniya xəstəliyinin irsi və digər səbəbləri (icmal)

Z.Ə. Abaszadə[1], İ.Ə. Şahmuradov[2,*]

[1] *Azərbaycan Tibb Universiteti, A.A. Bakıxanov küçəsi, 23, Bakı AZ1022, Azərbaycan*
[2] *AMEA Molekulyar Biologiya və Biotexnologiyalar İnstitutu, Mətbuat prospekti, 2A, Bakı AZ1073, Azərbaycan;*E-mail: ilhambaku@gmail.com*

Ürək-damar xəstəliklərinin əsas səbəblərindən biri olan hipertoniya insanların ölüm səbəbi olub, dünya əhalisinin 20-30%-ni əhatə edir. Çox vaxt arterial hipertoniya "gözlə görünən" simptomsuz təzahür edir ki, bu da həmin xəstəliyin erkən diaqnostikasını və adekvat müalicəsini çətinləşdirir. Hipertoniya xəstələrinin 90%-indən çoxunda xəstəliyin konkret səbəb(lər)i məlum olmur və bu tip hipertoniya "əsas" (*essential*) yaxud "idiopatik" hipertoniya adlanır. Bu xəstəlik genetik və qeyri-genetik səbəblərdən doğur. Bu qısa xülasədə hipertoniya xəstəliyinin yaranmasında genetik amillərin və digər səbəblərin nisbi payının aydınlaşdırılması üzrə mövcud biliklər müqayisəli surətdə şərh olunur.

Açar sözlər: *hipertoniya; idiopatik hipertoniya; hipertoniya ilə əlaqəli genlər*

GİRİŞ

İnsanların ölüm səbəblərinin statistikası göstərir ki, hipertoniya bəşəriyyətin əsas qənimlərindən biri olaraq qalır. Müxtəlif statistik araşdırmalar göstərir ki, ürək-damar xəstəliklərinin və ölüm hallarının əsas səbəblərindən biri olan hipertoniya dünya əhalisinin 20-30%-ni əhatə edir. Arterial hipertoniya xəstələrinin ömrü normal təzyiqli insanlara nisbətən 14-16 il qısa olur (Panettieri et al., 2000; Panagiotakos et al., 2002; Концевая, 2005; Концевая и др., 2006; Еганов и др., 2006). Hipertoniya miokard infarktı, ürək çatışmazlığı və s. xəstəliyi olan şəxslərdə ölüm tezliyinin 2-3 dəfə artmasına səbəb olur (Коваленко и др., 2012). Belə ki, sistolik arterial təzyiq (SAT) 160 mm.c.sütunundan və diastolik arterial təzyiq (DAT) 104 mm.c.sütunundan yüksək olduqda ürək-damar ağırlaşmaları riski yüksəlir və arterial təzyiqin azacıq artması belə ürəyin işemik xəstəliyinin və miokard infarktının inkişafına səbəb olur (Rahmouni et al., 2005; Gaillardet al., 2009). Arterial təzyiqin ürək-damar xəstəlikləri törədən risk amili olması 1961-ci ildə qəbul edilmiş (Ланфан, 2009) və bundan sonra hipertoniyanın aşkar edilməsi, müalicəsi və ona nəzarət üzrə bir sıra milli və beynəlxalq tövsiyyələr hazırlanmışdır (WHO, 1999; Chobanian et al., 2003; ESH/ESC, 2007).

Əksər insanlarda arterial hipertoniya "gözlə görünən" simptomsuz təzahür edir ki, bu da, həmin xəstəliyin konkret fərddə yaranma tarixinin, səbəblərinin və sonrakı gedişinin müəyyən olunmasını çətinləşdirir.

Loues və həmkarlarının (Lawes ea al., 2008) araşdırmalarına əsasən, dünyada vaxtsız ölümlərin 13,5%-i, insult hallarının 54%-i və işemik ürək xəstəliklərinin 47%-i yüksək qan təzyiqi ilə bağlıdır. Burada həyacan doğuran digər məqam odur ki, bu ölüm və xəstəlik hallarının təxminən 80%-i iqtisadi cəhətdən geridə qalmış (aşağı və orta gəlirli) ölkələrin payına düşür və onların yarıdan çoxu 45-69 yaşlı insanlarda müşahidə olunur.

Qan təzyiqi kəsilməz kəmiyyət əlamətidir, lakin hipertoniyanın dixotomik tərifi (yəni qan təzyiqinin müəyyən həddən yuxarı olması) əslində şərtidir və illər boyu biliklərimiz artdıqca dəyişir. Son illərdə əldə olunmuş biliklər qan təzyiqinin sərhədinin (pre-hipertoniya vəziyyətinin) digər xroniki xəstəliklərdən (məsələn, diabet yaxud böyrək xəstəlikləri) asılı olmasına dəlalət edir (Mancia et al., 2007; Chobanian et al., 2003).

Qan təzyiqi normanın yuxarı həddində olanda da ürək-damar ölüm və xəstəlik hallarının artması müşahidə olunur: Loues və həmkarlarının (Lawes et al., 2008) araşdırmalarında xəstəlik və ölüm hallarının yalnız yarısında sistolik qan təzyiqi normadan yuxarı (≥115 mm Hg, <140 mmHg) olmuşdur. Belə görünür ki, 115/75 mm Hg-dən aşağı olmamaqla, qan təzyiqi ilə ürək-damar riski arasında kəsilməz əlaqə vardır (Lewington et al., 2002).

Hipertoniya xəstələrinin 90%-indən çoxunda xəstəliyin konkret səbəbi (yaxud səbəbləri) məlum olmur və bu tip hipertoniya "əsas" (*essential*) yaxud "idiopatik" (səbəbi məlum olmayan) hipertoniya adlanır. Nəticədə bu xəstəliyin səbəb və gedişat baxımından təsnifi birdən çox irsi biokimyəvi anomaliyalar ilə səciyyələnən müxtəlif qrupların mövcudluğunu və həmin qruplar daxilində də ətraf mühit amillərin təsirindən asılı olan fərqli çalarları ortaya qoyur (Carretero and Oparil, 2000; Calhoun et al., 2000; Lifton et al., 2001; Johnson et al.,

2002; Palatini, 2004).

Təqdim olunan qısa xülasədə hipertoniya xəstəliyinin yaranmasaında genetik və digər (irsi olmayan) amillərin nisbi payının aydınlaşdırılması üzrə mövcud biliklər müqayisəli surətdə şərh olunur.

Arterial hipertoniyanın genetik səbəbləri

Ətraf mühit amillərinin də təsirindən asılı olmaqla,arterial təzyiq xəstəliyi hallarının 15-40%-i irsi amillərlə izah olunur. Güman olunur ki, arterial təzyiq çoxsaylı genlərin nəzarəti altındadır və həmin genlərin ayrıca təsiri o qədər güclü olmur və bu məqam həmin genlərin ənənəvi üsullarla müəyyən olunmasını çətinləşdirir (Delles et al., 2010).

Belə hesab olunur ki, hipertoniyanın genetik əsaslarının tədqiqi iki müxtəlif istqamətdə aparıla bilər: (1) "Hipertoniya" keyfiyyət əlaməti kimi baxılanda Mendel qanunlarına uyğun irsən verilir; (2) Kəsilməz "qan təzyiqi" mürəkkəb qeyri-Mendel əlamətidir (Padmanabhan et al., 2009). İndiyə kimi olan biliklərimiz 2-ci yolun üstünlük təşkil etməsinə dəlalət edir. Lakin hipertoniyanın nadir hallarda rast gəlinən Mendel formaları da mövcuddur.

Bu günə qədər hipertoniya xəstəliyini doğuran səbəblər ilə bağlı bir sıra genlər öyrənilmişdir (Cədvəl 1).

Funke-Kayser və həmmüəllifləri (Funke-Kaiser et al., 2003) 704 avropalı hipertoniya xəstəsində 1-ci xromosomun 1p36.1 nahiyyəsində yerləşən və insanda qan təzyiqini tənzimlədiyi güman olunan ECE1 geninin 5 polimorf variantını aşkar etmişlər. Həmin polimorfizmlərin ikisi (-338A və -839G allelləri) ilə 100 xəstə qadının arterial təzyiq göstəriciləri arasında assosiativ əlaqə aşkar edilmişdir. Anqius və həmkarları (Angius et al., 2002) HYT3 geninin (2p25-p24) hipertoniya xəstəliyinə həssaslıqla əlaqəsini aşkar edilmişlər. Genomun meta-analizi metodu (GSMA) ilə Qafqazdan olan hipertoniya xəstələrinin genomunun analizi HYT7 geni (3p14.1-q12.3 lokusu) ilə bu xəstəlik arasında əlaqə aşkar etmişdir (Koivukoski et al., 2004).

Angiotenzinogen (AGT) və insanlarda hipertoniya xəstəliyi arasında olan genetik əlaqə sübut edilmişdir. Belə ki, müxtəlif AGT genotipinə malik hipertoniya xəstələrinin qan plazmasında angiotenzinogenin konsentrasiyasında mühüm fərqlər mövcuddur (Jeunemaitre et al., 1992; Caulfield et al., 1994). Qaraciyərin ifraz etdiyi angiotenzin I renin və angiotenzini fəal formaya çevirən ferment tərəfindən ardıcıl çevrilmələrə məruz qalır və nəticədə qan təzyiqini yüksəldən fəal angiotenzin II hormonu alınır (Lifton, 1996).

Cədvəl 1. Hipertoniya xəstəliyi ilə bağlı bəzi genlər (https://www.omim.org/entry/145500)

Genin xromosom lokalizasiyası	**Gen**
1p36.12	ECE1
1q23.3	RGS5
1q24.2	ATP1B1
1q24.2	SELE
1q42.2	AGT
2p25-p24	HYT3
3q24	AGTR1
4p16.3	ADD1
5p13-q12	HYT6
7q22.1	CYP3A5
7q36.1	NOS3
12p13.31	GNB3
12p12.2-p12.1	HYT4
15q	HYT2
17q	HYT1
17q11.2	NOS2A
20q11-q13	HYT5
20q13.13	PTGIS
5q34	KCNMB
3p14.1-q12.3	HYT7
3q21-q25	AGTR1A
4p12	CORIN
18q21	MEX3C
1p36.3-p36.2	TNFRSF1B
2p13	PEE1
2p25	PEE2
9p13	PEE3
16p12.3	UMOD
4p16.3	GRK4
1p33	CYP4A11
1q23	ATP1B1, RGS5, SELE
5q15	ALAP
7q36	NOS3
1q32.1	REN

AGTR1A (3q21-q25; Bonnardeaux et al., 1994), CORIN geninin (4p12; Dries et al., 2005; Wang et al., 2008; Dong et al., 2013), addukin-1 (ADD1, 4p16.3; Cusi et al., 1997; Manunta et al., 1998; Manunta et al., 1999), bədənin əzələ kütləsi ilə bağlı HYT5 (xromosom 20q), böyrək funksiyası ilə bağlı HYT6 (xromosom 5p; Wallace et al., 2006), KCNMB (5q34; Fernandez-Fernandez et al., 2004), MEX3C (18q21; Guzman et al., 2006), PTGIS (20q13; Nakayama et al., 2002), TNFRSF1B (1p36.3-p36.2; Glenn et al., 2000), NOS2A (17cen-q11; Rutherford et al., 2001), HYT1 (17q; Julier et al., 1997) genlərinin mutasiyalarının hipertenziv risk ilə əlaqəsi müəyyən edilmişdir.

CYP3A5 geni (7q22.1*)* sitoxrom P450 ailəsinə daxil olan polipeptid kodlaşdırır. CYP3A P450 fermentlərinin qaraciyərdə və prostat vəzində differensial surətdə expressiya olunan formalarıdır və klinik praktikada istifadə olunan dərmanların 50%-dən çoxunun oksidativ metabolizmi üçün cavabdehdirlər. Lee və həmkarları (Lee et al., 2003) bu genin müxtəlif etnik qruplarda kodlaşdıran nahiyyələrdə dəyişikliklər törədən TNP-lərini aşkar

etmişdir. Givens və həmkarları (Givens et al., 2003) belə bir fərziyyə irəli sürmüşlər ki, bu genin afrikoamerikanlarda yüksək səviyyədə ekspressiya olunan allel variantlarının duza həssas idiopatik hipertoniyanın yaranmasına aidiyyəti vardır.

Hamiləlik dövrünün fəsadlardan olan preklampsiya (*preeclampsia*) yüksək qan təzyiqi (140/90 və daha yuxarı) ilə səciyyələnir və dünyada ana ölümlərinin 4 əsas səbəblərindən biridir (Payne et al., 2011). PEE1 (2p13), PEE2 (2p25) və PEE3 (9p13) lokusları preklampsiyaya həssaslıqla bağlıdır. 7q36 xromosomunda yerləşən NOS3 genində (7q36) olan mutasiya ilə hamiləliklə induksiya olunan idiopatik hipertoniyanın ənənəvi üsullarla müalicəsinə davamlılıq arasında əlaqə aşkar edilmişdir (Yoshimura et al., 1998; Yoshimura et al., 2001).

Aşağı diastolik arterial təzyiqə malik Sibir cütlüklərində 15q telomer sonluğunun mövcudluğu ilə hipertenziya arasında əhəmiyyətli əlaqəsi aşkar olunmuşdur (Xu et al., 1999).

Siçovul və insan arasında kəmiyyət əlamətləri lokuslarının (*quantitative trait locus, QTL*) translyasiyası əsasında insanda hipertoniya ilə bağlı namizəd lokusların müqayisəsi genom xəritələşdirilməsi insan genomunda hipertoniya ilə bağlı 26 lokus aşkar edilmişdir. Güman olunur ki, həmin lokuslarda hipertoniya ilə bağlı genlər yerləşir (Stoll et al., 2000).

Siçan orqanizmində genom miqyasında assosiasiya araşdırmaları 16-cı xromosomda yerləşən urmodulin (UMOD) geninin promotor nahiyyəsində hipertoniya ilə bağlı bir lokus aşkar etmişdir. UMOD geninin "nokaut" olunduğu (knockout, KO) siçanda ("KO-siçan") sistolik qan təzyiqi normal siçanla (136,2±0,4 mm c.s.) müqayisədə KO-siçanda əhəmiyyətli dərəcədə (P<0.0001) aşağı (116,6±0,3mm c.s.) olmuşdur. 2%-lik NaCl məhlulunun əlavə olunması sistolik qan təzyiqini KO-siçanda dəyişməmiş, lakin normal siçanda təxminən 33% qaldırmışdır. Bu nəticələr göstərir ki, UMOD geni natriumun udulmasını (absorbsiyasını) tənzimləyir və arterial qan təzyiqinin tənzimlənməsində mühüm rol oynayır (Graham et al., 2014).

GRK4 (*G protein-coupled receptor kinase 4*) geninin kodlaşdırdığı G zülalı ilə əlaqəli reseptor kinazası dofamin reseptorunu (DRD1) natrium ifrazının artmaması üçün inhibrə edir. Lohmüller və həmkarları (Lohmueller et al., 2005) 4 populyasiyada (Afrika Amerikanları, Asiya, Latın Amerikası və Qafqaz) uzunluğu 71,6 min nukleotid cütündən çox olan GRK4 lokusunda GRK4 geninin 10 tək nukleotid polimorfizm (SNP) variantını tədqiq etmişlər. Alınmış nəticələr populyasiyalar arasında müxtəlif allel tezliklərinin və haplotip quruluşlarının fərqləndiyini göstərir və ona dəlalət edir ki, bu fərqlər hipertoniya və GRK4 arasındakı assosiasiya əlaqələrinin qiymətləndirilməsində mühüm göstərici ola bilər. G zülalları ilə hipertoniya arasında əlaqə Siffert (Siffert et al., 1998) tərəfindən də müşahidə olunmuşdur.

Wang və həmkarları siçovul model orqanizmində *in silico* analizi yolu ilə hipertoniya ilə bağlılığı ola bilən 226 potensial gen aşkar etmişlər (Wang e t al., 2012).

Hipertoniya xəstəliyi olan ağ dərili şəxslərdə CYP4A11 geninin (1p33) 8590C variantı arasında əlaqə aşkar edilmişdir (Gainer et al., 2005).

Genom miqyasında ilişiklik (*linkage*) və namizəd genlərlə assosiasiya araşdırmaları insanın 1-ci xromosomunda siçan və siçovulda arterial qan təzyiqinin tənzimlənməsi ilə bağlı olan ATP1B1, RGS5 və SELE genlərinə homoloji genlərin daxil olduğu 1q23 lokusunu aşkar etmişdir (Chang et al., 2007). Tayvanda yaşayan çinlilərin nümayəndələrində hipertoniya ilə 1q32 lokusunda yerləşən renin geninin Hind III polimorfizmi arasında tapılmışdır (Chiang et al., 1997).

Çində 726 hipertoniya xəstəsində və onların ailə üzvlərində MTR genində (1q43) müvafiq polipeptidin 919-cu Aspartat amin turşusunu Qlutamin turşusuna çevirən (D919G) mutasiyası ilə angiotenzini çevirən fermentinin (*angiotensin-converting enzyme, ACE*) inhibitoru olan benazeprilin anti-hipiptensiv təsiri arasında assossiasiya aşkar edilmişdir (Zhang et al., 2004).

488 qohum olmayan yapon fərdində ALAP geninin (5q15) müəyyən polimorf variantları ilə hipertoniya xəstəliyi arasında assosiasiya tapılmışdır (Yamamoto et al., 2002).

Arterial hipertoniyanın irsi olmayan səbəbləri

Bütöv ailələrdə və əkizlərdə aparılmış tədqiqatlar sistolik və diastolik qan təzyiqi göstəricilərinin müvafiq surətdə 15-40% və 15-30% hallarda irsi amillərlə müəyyən olunduğunu aşkar etmişdir (Feinleib et al., 1977; Mongeau et al., 1986; Staessen et al., 2003). Lakin belə təcrübələrdə qeyri-genetik amillərdən (ətraf mühit, ölçmə səhvləri və s.) asılı olaraq fərqli nəticələr alınır. Hipertoniyanın genetikasının digər fundamental problemi tədqiq olunan fərdlərin fenotipinin müəyyənləşdirilməsidir. Belə ki, daha çox müasir sivilizasiyanın xəstəliyi hesab olunan hipertoniya ətraf mühitdən, o cümlədən, müasir cəmiyyətin qida amillərindən çox asılıdır.

Məsələn, müşahidə olunmuşdur ki, sidikdə natriumun konsentrasiyası yüksək, kaliumun konsentrasiyası aşağı olan insanlarda qan təzyiqi yüksək olur və əksinə, sidikdə natriumun konsentrasiyası aşağı, kaliumun konsentrasiyası

yüksək olan insanlarda qan təzyiqi aşağı olur (Poulter et al., 1984). Belə bir fərziyyə irəli sürülmüşdür ki, natrium çatışmazlığı mühitində normal genotip natriumun konsentrasiyasının dəyişməz qalmasını təmin etməyə "çalışır". Ola bilsin ki, renin-angiotenzin-aldosteron sistemi ilkin olaraq, Məsələn, arterial hipertoniya xəstələrinin xörək duzundan artıq miqdarda istifadə etməsi xəstəliyin ağırlaşmasına və müalicənin effektivliyinin azalmasına səbəb olur (Волков и др., 2009; Nguen and Jaisser, 2012; Хамидуллаева и др., 2014). natriumun konservasiyası üçün uyğunlaşmışdır. Lakin duzun çox qəbul olunduğu müasir cəmiyyətlərdə həmin sistem hipertoniyanın patogenezində mühüm rol oynayır (Brunner, Gavras, 1980). Bu araşdırmalardan belə bir nəticə də hasil olur ki, hipertoniya ilə bağlı genlərin "xəstəlik" alleli minor (nadir) allel deyil, əsas alleldir.

Arterial hipertoniyanın yayılmasına müxtəlif region iqlimləri də təsir göstərir. Belə ki, arterial təzyiqin dəyişməsi mövsümi xarakter daşıyır (Андреева и др., 2014). Məsələn, ətraf mühitdə temperatur azalan zaman arterial təzyiqin yüksəlməsi müşahidə edilir (Kunutsor and Powles, 2010). İlin soyuq fəsillərində ürək-damar xəstəlikləri ilə xəstələnmə səviyyəsi və bununla əlaqədar olaraq, ölüm göstəricisi də artır (Андреева, 2013; Ou et al., 2013).

Arterial hipertoniya xəstəliyinin inkişafının əsas risk amillərinə artıq bədən çəkisi (piylənmə), stress, siqaretdən və alkoqoldan istifadə, yaş (O'Rourke, 2003; Бойцов, 2006; Тожиев и др., 2007; Gruesser et al., 2007) həmçinin, passiv həyat tərzi və narkotiklərdən istifadə aid edilir (Preventing chronic..., 2005; Gruesser et al., 2007; Оганов и Масленникова, 2007; Artman et al., 2007; Бойцов, 2012).

Psixososial amillər və stress də arterial hipertoniyanın risk amilləri sırasındadır (Погосова, 2007).

Yekun qeydlər

Vaxtilə Korvolun da (Corvol et al., 1999) qeyd etdiyi kimi, bu tədqiqatlardan bir neçə dərs almaq və hipertoniya ilə bağlı namizəd genlərin axtarışında nəzərə almaq olar: (1) genetik assosiasiya üzrə tədqiqatların statistik etibarlılığı məhduddur; (2) çox vaxt genetik məlumatlar (faktlar) öyrənilən populyasiyalardan asılı olaraq kəskin surətdə dəyişir; (3) hipertonik populyasiyaların genotipləşdirilməsini keyfiyyət baxımından yaxşılaşdırmaq lazımdır; (4) Hipertoniya ilə molekulyar genetik variantlar arasındakı səbəb-nəticə əlaqəsini dəqiq müəyyənləşdirmək çox çətindir; (5) gəmiricilər üzərində aparılmış təcrübələrin nəticələrinin insana tətbiqi prinsiplərinə yenidən baxmaq lazımdır – çox vaxt sadəcə analogiya yanlış nəticələrə gətirib çıxardır; (6) hipertoniya ilə məlum molekulyar genetik variantların əksəriyyəti populyasiya səviyyəsində çox az fərdə aiddir və buna görə də, onların praktiki tətbiq imkanları çox məhduddur; (7) Pasientlərə genotipləri əsasında dietik tövsiyyələr vermək və konkret dərman terapiyasını həyata keçirmək hələ tezdir.

ƏDƏBİYYAT

Андреева Г.Ф. (2013) Сезонная динамика амбулаторных и клинических показателей артериального давления у больных со стабильной артериальной гипертензией (обзор литературы). *Профилактическая медицина,* **№4:** 33-37.

Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М. и др. (2014) Влияние качества жизни на сезонные колебания артериального давления у больных со стабильной артериальной гипертензией. *Профилактическая медицина,* **№3:** 18-23.

Бойцов С.А. (2006) Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается. *Терапевтический архив,* **№9:** 5-12.

Бойцов С.А. (2012) Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» и «как делать». *Профилактическая медицина,* **№2:** 3-10.

Волков В.С., Нилова С.А., Поселюгина О.Б. (2009) О соотношении повышенного потребления поваренной соли и изменений суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертонией. *Кардиол.,* **№1:** 71-72.

Еганов Р.А., Калинина А.М., Лахман Е.Ю. и др. (2006) Информированность и отношение к здоровью лиц с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Профил. забол. и укрепл. здоровья,* **№1:** 12-18.

Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Шумаков В.А., Братусь В.В. (2012) Нарушение метаболизма как фактор патогенеза гипертонической болезни и ее клинических исходов. *Терапевтический архив,* **№11:** 51-58.

Концевая А.В. (2005) Клиническая эффективность и клинико-экономическое обоснование обучения пациентов с артериальной гипертонией: *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново*

Концевая А.В., Калинина А.М., Концевая Т.Б., Омельяненко М.Г. (2006) Факторы, определяющие эффективность контроля

артериальной гипертонии и приоритеты в управлении этими факторами. *Проф. забол. и укрепл. здоровья,* **№4:** с. 3-6.

Ланфан К. (2009) Артериальное давление: каковы наши успехи в его снижении? *Тер. архив,* **№5:** 47-50.

Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. (2007) Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. *Кардиология,* **№1:** 4-7.

Погосова Г.В. (2007) Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка // *Кардиология,* **№2:** 65-72.

Тожиев М.С., Хван Ю.Е., Шестов Д.Б. и др. (2007) Распространенность артериальной гипертонии и эффективность многолетней многофакторной профилактики в ряде регионов России. *Терапевтический архив,* **№1:** 27-32.

Хамидуллаева Г.А., Нагай А.В., Абдуллаева Г.Ж. и др. (2014) Особенности вкусовой солечувствительности у мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертензией. *Профилактическая медицина,* **№3:** 50-54.

Angius A., Petretto E., Maestrale G.B., Forabosco P., Casu G., Piras D., Fanciulli M., Falchi M., Melis P.M., Palermo M., Pirastu M. (2002) A new essential hypertension susceptibility locus on chromosome 2p24-p25, detected by genomewide search. *Am. J. Hum. Genet.,* **71:** 893-905.

Artman M., Kim W., Willyams R. (2007) Health of a world's population. *Geneva, WHO Report*, 314 p.

Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Fery I., Charru A., Clauser E., Tiret L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. (1994) Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension,* **24:** 63-69.

Brunner H.R., Gavras H. (1980) Is the renin system necessary? *Am. J. Med.,* **69:** 739-745.

Calhoun D.A., Bakir S.E., Oparil S. (2000) Etiology and pathogenesis of essential hypertension. In: *Cardiology* (*Crawford M.H., DiMarco J.P., eds.*). London: Mosby International, 3.1-3.10.

Carretero O.A., Oparil S. (2000) Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation,* **101:** 329-335.

Caulfield M., Lavender P., Farrall M., Munroe P., Lawson M., Turner P., Clark A.J.L. (1994) Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *New Eng. J. Med.,* **330:** 1629-1633.

Chang Y.-P. C., Liu X., Kim J.D.O., Ikeda M.A., Layton M.R., Weder A.B., Cooper R.S., Kardia S.L.R., Rao D.C., Hunt S.C., Luke A., Boerwinkle E., Chakravarti A. (2007) Multiple genes for essential-hypertension susceptibility on chromosome 1q. *Am. J. Hum. Genet.,* **80:** 253-264.

Chiang F.-T., Hsu K.-L., Tseng C.-D., Lo H.-M., Chern T.-H., Tseng Y.-Z. (1997) Association of the renin gene polymorphism with essential hypertension in a Chinese population. *Clin. Genet.,* **51:** 370-374.

Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. (2003) The seventh report of the Joint National Committee on Prevention. Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *The JNC 7 report: J.A.M.A.,* **289:** 2560-2572.

Corvol P., Persu A., Gimenez-Roqueplo A-P., Jeunemaitre X. (1999) Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension angiotensinogen and epithelial sodium channel. *Hypertension,* **33:** 1324-1331.

Cusi D., Barlassina C., Azzani T., Casari G., Citterio L., Devoto M., Glorioso N., Lanzani C., Manunta P., Righetti M., Rivera R., Stella P., Troffa C., Zagato L., Bianchi G. (1997) Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet,* **349:** 1353-1357.

Delles C., McBride M.W., Graham D., Padmanabhan S., Dominiczak A.F. (2010) Genetics of hypertension: From experimental animals to humans. *Biochimica et Biophysica Acta,* **1802:** 1299-1308.

Dong N., Fang C., Jiang Y., Zhou T., Liu M., Zhou J., Shen J., Fukuda K., Qin J., Wu Q. (2013) Corin mutation R539C from hypertensive patients impairs zymogen activation and generates an inactive alternative ectodomain fragment. *J. Biol. Chem.,* **288:** 7867-7874.

Dries D.L., Victor R.G., Rame J.E., Cooper R.S., Wu X., Zhu X., Leonard D., Ho S.-I., Wu Q., Post W., Drazner M.H. (2005) Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation,* **112:** 2403-2410.

ESH/ESC (2007) Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.,* **28:** 1462-1536.

Feinleib M., Garrison R.J., Fabsitz R., Christian J.C., Hrubec Z., Borhani N.O., Kannel W.B., Rosenman R., Schwartz J.T., Wagner J.O. (1977) The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of

results, *Am. J. Epidemiol.*, **106:** 284-285.

Fernandez-Fernandez J.M., Tomas M., Vazquez E., Orio P., Latorre R., Senti M., Marrugat J., Valverde M.A. (2004) Gain-of-function mutation in the KCNMB1 potassium channel subunit is associated with low prevalence of diastolic hypertension. J. Clin. Invest. **71:** 1032-1039.

Funke-Kaiser H., Reichenberger F., Kopke K., Herrmann S.-M., Pfeifer J., Orzechowski H.-D., Zidek W., Paul M., Brand E. (2003) Differential binding of transcription factor E2F-2 to the endothelin-converting enzyme-1b promoter affects blood pressure regulation. *Hum. Molec. Genet.*, **12:** 423-433.

Gaillard T., Schuster D., Osei K. (2009) Independent role of blood pressure on cardiovascular risk factors in nondiabetic, obese African-American women with family history of type 2 diabetes: Implications for metabolic syndrome components. *Hypertension,* **No3:** p. 25-34.

Gainer J.V., Bellamine A., Dawson E.P., Womble K.E., Grant S.W., Wang Y., Cupples L.A., Guo C.-Y., Demissie S., O'Donnell C.J., Brown N.J., Waterman M.R., Capdevila J.H. (2005) Functional variant of CYP4A11 20-hydroxyeicosatetraenoic acid synthase is associated with essential hypertension. *Circulation,* **111:** 63-69.

Givens R.C., Lin Y.S., Dowling A.L.S., Thummel K.E., Lamba J.K., Schuetz E.G., Stewart P.W., Watkins P.B. (2003) CYP3A5 genotype predicts renal CYP3A activity and blood pressure in healthy adults. *J. Appl. Physiol.*, **95:** 1297-1300.

Glenn C.L., Wang W.Y.S., Benjafield A.V., Morris B. J. (2000) Linkage and association of tumor necrosis factor receptor 2 locus with hypertension, hypercholesterolemia and plasma shed receptor. *Hum. Molec. Genet.*, **9:** 1943-1949.

Graham L.A., Padmanabhan S., Fraser N.J., Kumar S., Bates J.M., Raffi H.S., Welsh P., Beattie W., Hao S., Leh S., Hultstrom M., Ferreri N.R., Dominiczak A.F., Graham D., McBride M.W. (2014) Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension*, **63:** 551-558.

Gruesser M., Hartmann P., Schlottmann N. et al. (2007) Structured patient education for outpatients with hypertension in general practice: a model project in Germany. *J. Hum. Hypertens.*, **No11:** 501-506.

Guzman B., Cormand B., Ribases M., Gonzalez-Nunez D., Botey A., Poch E. (2006) Implication of chromosome 18 in hypertension by sibling pair and association analyses: putative involvement of the RKHD2 gene. *Hypertension,* **48:** 883-891.

Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V., Lifton R.P., Williams C.S., Charru A., Hunt S.C., Hopkins P.N., Williams R.R., Lalouel J.-M., Corvol P. (1992) Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell,* **71:** 7-20.

Johnson R.J., Herrera-Acosta J., Schreiner G.F., Rodriguez-Iturbe B. (2002) Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N. Engl. J. Med.*, **346:** 913-923.

Julier C., Delepine M., Keavney B., Terwilliger J., Davis S., Weeks D.E., Bui T., Jeunemaitre X., Velho G., Froguel P., Ratcliffe P., Corvol P., Soubrier F., Lathrop G.M. (1997) Genetic susceptibility for human familial essential hypertension in a region of homology with blood pressure linkage on rat chromosome 10. *Hum. Molec. Genet.*, **6:** 2077-2085.

Koivukoski L., Fisher S.A., Kanninen T., Lewis C.M., von Wowern F., Hunt S., Kardia S.L.R., Levy D., Perola M., Rankinen T., Rao D.C., Rice T., Thiel,B.A., Melander O. (2004) Meta-analysis of genome-wide scans for hypertension and blood pressure in Caucasians shows evidence of susceptibility regions on chromosomes 2 and 3. *Hum. Molec. Genet.*, **13:** 2325-2332.

Kunutsor S.K., Powles J.W. (2010) The effect of ambient temperature on blood pressure in a rural West African adult population: a cross-sectional study. *Cardiovasc. J. Afr.*, v.21, **No1:** 17-20

Lawes C.M., Vander H.S., Rodgers A. (2008) Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet,* **371:** 1513-1518.

Lee S.-J., Usmani K.A., Chanas B., Ghanayem B., Xi T., Hodgson E., Mohrenweiser H.W., Goldstein J.A. (2003) Genetic findings and functional studies of human CYP3A5 single nucleotide polymorphisms in different ethnic groups. *Pharmacogenetics*, **13:** 461-472.

Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.*, **360(9349):** 1903-1913.

Lifton R.P. (1996) Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science,* **272:** 676-680.

Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.S. (2001) Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell,* **104:** 545-556.

Lohmueller K.E., Wong L.J.C., Mauney M.M., Jiang L., Felder R.A., Jose P.A., Williams S.M. (2005) Patterns of genetic variation in the hypertension candidate gene GRK4: ethnic variation and haplotype structure. *Annals of*

Human Genetics, **70:** 27-41.

Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R. et al. (2007) Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.,* **25:** 1105-1187.

Manunta P., Burnier M., D'Amico M., Buzzi L., Maillard M., Barlassina C., Lanella G., Cusi D., Bianchi G. (1999) Adducin polymorphism affects renal proximal tubule reabsorption in hypertension. *Hypertension,* **33**: 694-697.

Manunta P., Cusi D., Barlassina C., Righetti M., Lanzani C., D'Amico M., Buzzi L., Citterio L., Stella P., Rivera R., Bianchi G. (1998) Alpha-adducin polymorphisms and renal sodium handling in essential hypertensive patients. *Kidney Int.,* **53:** 1471-1478.

Mongeau J.G., Biron P., Sing C.F. (1986) The influence of genetics and household environment upon the variability of normal blood pressure: the Montreal Adoption Survey, *Clin. Exp. Hypertens*. A, **8:** 653-660.

Nakayama T., Soma M., Watanabe Y., Hasimu B., Sato M., Aoi N., Kosuge K., Kanmatsuse K., Kokubun S., Marrow J.D., Oates J.A. (2002) Splicing mutation of the prostacyclin synthase gene in a family associated with hypertension. *Biochem. Biophys. Res.Commun.,* **297:** 1135-1139.

Nguen D., Jaisser F. (2012) Extrarenal effects of aldosterone. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.,* **21:** 147-156.

O'Rourke M.F. (2003) Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension,* **26:** 2-9.

Ou C-Q., Song Y-F., Yang J. et al. (2013) Excess winter mortality and cold temperatures in a subtropical city, Guangzhou. *China PloS One,* **8(10):** e77150.

Padmanabhan S., Delles C., Dominiczak A.F. (2009) Genetic factors in hypertension. *Arch. Med. Sci.,* **5(2A):** S212–S219.

Palatini P. (2004) Sympathetic overactivity in hypertension: a risk factor for cardiovascular disease. *Curr. Hypertens Rep.,* **No3:** 53-59.

Panagiotakos D.B., Chrysohoou C., Pitsavos C. et al. (2002) The association of Mediterranean diet with lower risk of acute coronary syndromes in hypertensive subjects. *Int. J. Cardiol.,* **82(2):** 141-147.

Panettieri I., Pirino M., Frisotti G. et al. (2000) Anti-hypertensive drugs do not affect quality of life in hypertensive patients. *J. Hypertens.,* **18:** 33.

Payne B., Magee L.A., von Dadelszen P. (2011) Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.,* **25:** 449-462.

Poulter N., Khaw K.T., Hopwood B.E., Mugambi M., Peart W.S., Rose G., Sever P.S. (1984) Blood pressure and its correlates in an African tribe in urban and rural environments. *J. Epidemiol. Community Health,* **38:** 181-185.

Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G., Mark A.L. (2005) Obesity-asociated hypertension. New insights into mechanisms. *Hypertension,* **45:** 9-16.

Rutherford S., Johnson M.P., Curtain R.P., Griffiths L.R. (2001) Chromosome 17 and the inducible nitric oxide synthase gene in human essential hypertension. *Hum. Genet.,* **109:** 408-415.

Siffert W., Rosskopf D., Siffert G., Busch S., Moritz A., Erbel R., Sharma A.M., Ritz E., Wichmann H.-E., Jakobs K.H., Horsthemke B. (1998) Association of a human G-protein beta-3 subunit variant with hypertension. *Nature Genet,.* **18:** 45-48.

Staessen J.A., Wang J., Bianchi G., Birkenhager W.H. (2003) Essential hypertension. *Lancet,* **361:**1629-1641.

Stoll M., Kwitek-Black A.E., Cowley, Jr. A.W., Harris E.L., Harrap S.B., Jose E., Krieger J.E., Printz M.P., Provoost A.P., Sassard J., Jacob H.J. (2000) New target regions for human hypertension via comparative genomics. *Genome Res.,* **10:** 473-482.

Wallace C., Xue M.-Z., Newhouse S.J., Marcano A.C.B., Onipinla A.K., Burke B., Gungadoo J., Dobson R.J., Brown M., Connell J.M., Dominiczak A., Lathrop G.M., Webster J., Farrall M., Mein C., Samani N.J., Caulfield M.J., Clayton D.G., Munroe P.B. (2006) Linkage analysis using co-phenotypes in the BRIGHT study reveals novel potential susceptibility loci for hypertension. *Am. J. Hum. Genet.,* **79:** 323-331.

Wang L., Zhu J., Huang Y., Xiong Q., Wang C-Y., Postlethwaite A., Wang Y., Gu1 W. (2012) Analysis of candidate genes of QTL and chromosomal regions for essential hypertension in the rat model. *Open J. of Genetics,* **2:** 136-154.

Wang W., Liao X., Fukuda K., Knappe S., Wu F., Dries D.L., Qin J., Wu Q. (2008) Corin variant associated with hypertension and cardiac hypertrophy exhibits impaired zymogen activation and natriuretic peptide processing activity. *Circ. Res.,* **103:** 502-508.

WHO Guidelines Subcommittee (1999) World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of

hypertension. *J. Hypertens.*, **17:** 151-183.

Xu X., Rogus J.J., Terwedow H.A., Yang J., Wang Z., Chen C., Niu T., Wang B., Xu H., Weiss S., Schork N.J., Fang Z. (1999) An extreme-sib-pair genome scan for genes regulating blood pressure. *Am. J. Hum. Genet.*, **64:** 1694-1701.

Yamamoto N., Nakayama J., Yamakawa-Kobayashi K., Hamaguchi H., Miyazaki R., Arinami T. (2002) Identification of 33 polymorphisms in the adipocyte-derived leucine aminopeptidase (ALAP) gene and possible association with hypertension. *Hum. Mutat.*, **19:** 251-257.

Yoshimura M., Yasue H., Nakayama M., Shimasaki Y., Sumida H., Sugiyama S., Kugiyama K., Ogawa H., Ogawa Y., Saito Y., Miyamoto Y., Nakao K. (1998) A missense glu298asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum. Genet.*, **103:** 65-69.

Yoshimura T., Yoshimura M., Tabata A., Yasue H., Okamura H. (2001) The missense glu298-to-asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene is strongly associated with placental abruption. *Hum. Genet.*, **108:** 181-183.

Zhang Y., Zhang M., Niu T., Xu X., Zhu G., Huo Y., Chen C., Wang X., Xing H., Peng S., Huang A., Hong X., Xu X. (2004) D919G polymorphism of methionine synthase gene is associated with blood pressure response to benazepril in Chinese hypertensive patients. J. *Hum. Genet.*, **49:** 296-301.

Наследственные и другие причины гипертонической болезни

З.А. Абасзаде[1], И.А. Шахмурадов[2]

[1] Азербайджанский Медицинский Университет
[2] Институт Молекулярной Биологии и Биотехнологий НАН Азербайджана

Гипертензия, приводящая к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, является одной из основных причин смертности и охватывает около 20-30% населения в мире. Часто артериальная гипертензия проявляется без «видимого» симптома и это затрудняет диагностику и адекватное лечение заболевания. У более 90% пациентов с гипертонией точная причина заболевания неизвестна и этот тип гипертонии называется «основной» или «идиопатической» гипертонией. Заболевание может быть вызвано как генетическими, так и негенетическими причинами. В этом кратком обзоре имеющаяся о генетических и негенетических факторах гипертонической болезни информация излагается в сравнительном аспекте.

Ключевые слова: *гипертония; идиопатическая гипертония; гены, связанные с гипертонией.*

Genetic and other reasons of hypertension disease

Z.A. Abaszade[1], I.A. Shahmuradov[2]

[1] Azerbaijan Medical University
[2] Institute of Molecular Biology and Biotechnologies, Azerbaijan National Academy of Sciences

Hypertension, one of the main factors that results in cardiovascular disease, is one of the main causes of the human death and covers about 20-30% of the world's population. Often, arterial hypertension is manifested without a "visible" symptom and therefore, it is a great challenge to diagnose and adequately treat the disease. For more than 90% of patients with hypertension, the exact cause of the disease is not known, and this type of hypertension is called "essential" or "idiopathic" hypertension. This disease is caused by genetic and non-genetic factors. In this short review, an existing knowledge on genetic and non-genetic factors which causes the hypertonic disease is comparatively discussed.

Keywords: *hypertension; idiopathic hypertension; hypertension-associated genes.*